

Alectinib (NSCLC, adjuvant)

2. Addendum zum Projekt A24-73

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. A dark blue segment in the middle contains the word 'ADDENDUM' in white, uppercase letters.

ADDENDUM

Projekt: G24-35

Version: 1.0

Stand: 12.12.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1901

DOI: 10.60584/G24-35

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Alectinib (NSCLC, adjuvant) – 2. Addendum zum Projekt A24-73

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

26.11.2024

Interne Projektnummer

G24-35

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/G24-35>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alectinib (NSCLC, adjuvant); 2. Addendum zum Projekt A24-73 [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-35>.

Schlagwörter

Alectinib, Karzinom – Nicht kleinzelliges Lungen-, Epidemiologie

Keywords

Alectinib, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Epidemiology

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Katharina Frangen
- Christopher Kunigkeit
- Anja Schwalm

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	2
2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU.....	2
2.2 Zusammenfassung.....	6
3 Literatur	7

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
UICC	Union for International Cancer Control

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 26.11.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A24-73 (Alectinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Alectinib wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) mit seiner Stellungnahme vom 04.11.2024 [2] ergänzende Ausführungen zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [3].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU zusätzlich vorgelegten Berechnungen und Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beauftragt. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf die in der Stellungnahme enthaltenen Spannen der Anteilswerte und Anzahlen für die Patientengruppen der Fragestellungen 1 und 2.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Das vorliegende Verfahren bezieht sich auf die Anwendung von Alectinib als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit anaplastischer Lymphomkinase(ALK)-positivem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Risiko für ein Rezidiv [4].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Fragestellungen:

- adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist (Fragestellung 1)
- adjuvante Behandlung nach vollständiger Tumorresektion bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist (Fragestellung 2)

2.1 Zusätzliche Unterlagen des pU

Der pU hat im Dossier [3] eine Anzahl von 230 bis 452 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ausgewiesen, die als unsicher bewertet wurde [1]. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten getrennt nach den Fragestellungen 1 und 2 hat der pU jedoch im Dossier nicht vorgelegt. Mit seiner Stellungnahme [2] legt der pU entsprechende Anteile und Anzahlen für beide Fragestellungen vor.

Beschreibung des Vorgehens

Die Eignung einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie für die Patientinnen und Patienten definiert der pU mit dem Vorliegen eines Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1, weil er bei diesen von einem ausreichend guten Allgemeinzustand ausgeht. Für diese Annahme stützt er sich auf die S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms mit Stand von März 2024 [5] sowie auf Empfehlungen auf Basis eines Updates der American Society of Clinical Oncology (ASCO) [6].

Für die Anteilswerte derjenigen Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC und einem ECOG-PS von 0 bzw. 1 zieht der pU 2 Quellen [7,8] heran, auf deren Basis er eine Spanne von 97 % bis 100 % ermittelt.

Die untere Grenze berechnet er auf Basis der Publikation von Schmid et al. (2022) [7], bei der es sich um eine retrospektive Studie auf Grundlage von Patientenakten handelt. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem histologisch bestätigten ALK-positiven NSCLC in den Stadien I bis III, die in 2 kanadischen Zentren mit kurativer Absicht

therapiert wurden. Es waren insgesamt 48 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, Angaben zum ECOG-PS zum Zeitpunkt der Diagnose lagen für 33 von ihnen vor. Der pU berechnet den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 bzw. 1 (32) an allen mit bekanntem ECOG-PS (33) und gibt auf dieser Basis einen Anteilswert von 97 % an.

Für die obere Grenze zieht der pU Daten aus der Flatiron eNSCLC EDM Datenbank heran. Die Datenbank umfasst 9983 Patientinnen und Patienten mit NSCLC und Erstdiagnose ab dem Jahr 2019 in den USA. Von denjenigen Patientinnen und Patienten, die eine vollständige Resektion aufweisen und bei denen Angaben zum ALK-Status des NSCLC vorlagen (n = 1604), waren 40 ALK-positiv und es befanden sich laut pU insgesamt 27 Patientinnen und Patienten in den Stadien IB bis IIIB, klassifiziert nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage. Zu 15 dieser Patientinnen und Patienten lagen Angaben zum ECOG-PS vor: Alle von ihnen (100 %) wiesen einen ECOG-PS von 0 bzw. 1 auf [8]. Dies setzt der pU als obere Grenze an.

Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die ermittelte Spanne überträgt der pU auf die Patientenzahlen im ursprünglich eingereichten Dossier [3] (262 bis 515 Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC, siehe hierzu auch Schritt 6 in der zugehörigen Dossierbewertung [1]). Der pU überträgt die Anteilswerte sowie den jeweiligen Umkehrschluss wie folgt auf die Patientenzahlen aus dem ursprünglich eingereichten Dossier:

- 97 % der Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie geeignet ist bzw. 3 %, für die diese nicht geeignet ist, auf die untere Grenze von 262 Patientinnen und Patienten und
- 100 % der Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie geeignet ist bzw. 0 %, für die diese nicht geeignet ist, auf die obere Grenze von 515 Patientinnen und Patienten.

Hierdurch berechnet der pU zunächst eine Anzahl von 254 bis 515 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 sowie eine Anzahl von 0 bis 8 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2.

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,9 % [1] ermittelt der pU schließlich die folgenden Anzahlen der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation getrennt nach Fragestellungen:

- 223 bis 452 erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist (Fragestellung 1) und

- 0 bis 7 erwachsene Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie oder für die diese nicht geeignet ist (Fragestellung 2).

Bewertung

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anteilswerte ist rechnerisch nachvollziehbar. Es liegen jedoch Unsicherheitsfaktoren vor. Die maßgeblichen davon werden nachfolgend adressiert.

Zur Definition der Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie geeignet bzw. ungeeignet ist

Der pU definiert die Patientinnen und Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie geeignet ist, ausschließlich als diejenigen mit einem guten Allgemeinzustand, operationalisiert über einen ECOG-PS von 0 bzw. 1. Hierbei stützt er sich u. a. auf die deutsche S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom [5]. Dieser ist für das NSCLC in Stadium II zu entnehmen, dass die Durchführung einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie u. a. an die Bedingung eines guten Allgemeinzustandes (ECOG-PS 0 bzw. 1) geknüpft ist. Für das Stadium IIIA1 / IIIA2 findet sich diese Bedingung in der S3-Leitlinie wiederum nicht explizit. Für diese Stadien wird jedoch darauf verwiesen, dass für die Patientinnen und Patienten, bei denen eine klinisch relevante Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion (z. B. durch verzögerte Wundheilung sowie operative und postoperative Komplikationen) oder vorbestehender Erkrankungen besteht, die Durchführung einer adjuvanten Kombinationschemotherapie individuell geprüft werden soll [5]. Hieraus lässt sich ableiten, dass in der klinischen Praxis nicht allein der ECOG-PS von 0 bzw. 1 ausschlaggebend für die Entscheidung für oder gegen die Durchführung einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie ist, sondern auch andere Kriterien für diese Entscheidung Berücksichtigung finden können. Ebenso ist hierzu anzumerken, dass die Empfehlungen der ASCO [6], auf die der pU ebenfalls verweist, die Durchführung einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie ebenfalls nicht explizit an die Bedingung des Vorliegens eines ECOG-PS von 0 bzw. 1 knüpfen.

Demgegenüber erläutert der pU unter Angabe von 3 Publikationen [9-11], dass Patientinnen und Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC in der Regel ein jüngeres Alter aufweisen sowie häufig Nie-Raucher oder Leicht-Raucher sind. Der pU argumentiert auf dieser Basis, dass Ausschlussgründe zur Durchführung einer platinbasierten Chemotherapie, wie das Alter oder Komorbiditäten, auf die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet demnach nicht oder nur eingeschränkt zutreffen. Grundsätzlich ist die Beschreibung des Kollektivs der ALK-positiven Patientinnen und Patienten als relativ junge Patientengruppe mit einem hohen Anteil von Nie- oder Leichtrauchern auf Basis der vorgelegten Publikationen zwar nachvollziehbar. Dennoch führt die ausschließliche Berücksichtigung des Kriteriums eines ECOG-PS von 0 oder 1 für die Eignung einer platinbasierten Chemotherapie vor dem

Hintergrund weiterer zu berücksichtigender Kriterien zu Unsicherheit. Den vom pU vorgelegten Publikationen lassen sich z. B. keine Häufigkeiten spezifischer Komorbiditäten entnehmen [9-11]. Aus diesen Gründen ist die vom pU ausgewiesene Population der Fragestellung 1 insgesamt unsicher.

Abschließend ist darauf hinzuweisen, dass die benannte Fragestellung 2 nicht nur jene Patientinnen und Patienten umfasst, für die eine platinbasierte Chemotherapie nicht geeignet ist, sondern auch jene, die eine vorherige platinbasierte Chemotherapie erhalten haben. Ein Teil der Patientinnen und Patienten aus Fragestellung 1 würde nach Erhalt einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie in die Gruppe der Fragestellung 2 fallen. Dies wird durch das Vorgehen des pU bei der Ermittlung der Anteilswerte nach Fragestellungen in seiner Stellungnahme allerdings nicht berücksichtigt. Aus diesem Grund ist das Vorgehen des pU nicht geeignet, um zum aktuellen Zeitpunkt eine Aufteilung der Patientinnen und Patienten getrennt nach den Fragestellungen 1 und 2 vorzunehmen. Die Angaben des pU zur Population der Fragestellung 2 können daher nicht abschließend bewertet werden.

Zu den herangezogenen Quellen zur Ermittlung der Anteilsspannen für die Patientengruppen der Fragestellungen 1 und 2

Es ist darauf hinzuweisen, dass die vom pU herangezogenen Quellen [7,8] jeweils eine sehr kleine Datenbasis aufweisen, was auch mit der Seltenheit der ALK-Mutation zusammenhängt.

In der vom pU herangezogenen Publikation von Schmid et al. (2022) [7] wurden auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind (z. B. Stadien IA oder IIIB). Der Publikation lässt sich entnehmen, dass 40 % der Patientinnen und Patienten in Stadium I und 50 % der Patientinnen und Patienten in Stadium III waren. Darüber hinaus lagen bei 15 der 48 Patientinnen und Patienten (ca. 31 %) keine Angaben zum ECOG-PS zum Zeitpunkt der Diagnose vor. Der vom pU ermittelte Anteilswert derjenigen mit einem ECOG-PS 0 bzw. 1 würde möglicherweise anders ausfallen, sofern Angaben für diejenigen Fälle mit unbekanntem ECOG-PS vorliegen würden. Des Weiteren sind in der Publikation nicht ausschließlich bereits resezierte Patientinnen und Patienten umfasst, sodass eine Übertragbarkeit des Anteilswerts auf die im ursprünglich eingereichten Dossier [3] angegebene Patientenzahl nur eingeschränkt gewährleistet ist.

Auch für die Auswertung auf Basis der Flatiron eNSCLC EDM Datenbank, die der pU für die obere Grenze heranzieht [8], wurden möglicherweise Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die Stadien aufweisen, die nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind (z. B. Stadium IIIB). Auch für diese Auswertung ist darauf hinzuweisen, dass für 12 von 27 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (ca. 44 %) keine Angaben zum ECOG-PS vorliegen. Hierdurch entsteht ebenfalls Unsicherheit, da der vom pU ermittelte

Anteilswert auch anders ausfallen kann, sofern Angaben für diejenigen Fälle mit unbekanntem ECOG-PS vorliegen würden.

2.2 Zusammenfassung

Die folgende Tabelle 1 zeigt die zusammenfassende Bewertung zur vom pU geschätzten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A24-73 [1] und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Alectinib	erwachsene Patientinnen und Patienten nach vollständiger Tumorresektion mit ALK-positivem NSCLC mit hohem Risiko für ein Rezidiv, davon	230–452 ^a	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unsicher (siehe die zugehörige Dossierbewertung [1] für die Gründe zu dieser Bewertung).
	diejenigen, für die eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet ist (Fragestellung 1)	223–452 ^b	Die Population der Fragestellung 1 ist insgesamt unsicher, die Population der Fragestellung 2 ist nicht abschließend bewertbar.
	diejenigen, die eine vorherige platinbasierte Chemotherapie erhalten haben oder für die diese nicht geeignet ist (Fragestellung 2)	0–7 ^b	
a. Angabe des pU aus dem Dossier [1,3] b. Angabe aus der Stellungnahme des pU [2] ALK: anaplastische Lymphomkinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Alectinib (NSCLC, adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 15.10.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-73>.
2. Roche Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1868: Alectinib (NSCLC, adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Projekt A24-73. 2024: [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/1100/#beschluesse> im Dokument „Zusammenfassende Dokumentation“].
3. Roche Pharma. Alectinib (Alecensa); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 02.12.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1100/#dossier>.
4. Roche Pharma. Alecensa 150 mg Hartkapseln [online]. 2024 [Zugriff: 24.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [online]. 2024 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-007OL>.
6. Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, Ismaila N. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I-III A Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol* 2022; 40(10): 1127-1129. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00051>.
7. Schmid S, Garcia M, Cheng S et al. Treatment patterns and outcomes in early-stage ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2022; 166: 58-62. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.01.020>.
8. Zhang Q, Pal N. ECOG PS in early-stage NSCLC resected patients [unveröffentlicht]. 2024.
9. Chia PL, Mitchell P, Dobrovic A, John T. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 423-432. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S69718>.
10. Digumarthy SR, Mendoza DP, Lin JJ et al. Imaging Features and Patterns of Metastasis in Non-Small Cell Lung Cancer with RET Rearrangements. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 1-10. <https://doi.org/10.3390/cancers12030693>.

11. Mori M, Hayashi H, Fukuda M et al. Clinical and computed tomography characteristics of nonsmall cell lung cancer with ALK gene rearrangement: Comparison with EGFR mutation and ALK/EGFR-negative lung cancer. *Thoracic Cancer* 2019; 10: 872-879.
<https://doi.org/10.1111/1759-7714.13017>.